

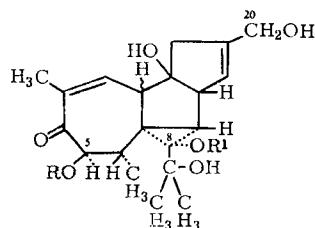
Partialsynthese einiger cocarcinogener Wirkstoffe aus Crotonöl

Von Prof. Dr. E. Hecker, Dr. H. Kubinyi,
Dipl.-Chem. H. U. Schairer, Dipl.-Chem. Ch. v. Szczepanski
und Dr. H. Bresch

Biochemisches Institut des Deutschen
Krebsforschungszentrums, Heidelberg

Herrn Professor Richard Kuhn
zum 65. Geburtstag in dankbarer Verehrung gewidmet

Die acht bisher aus Crotonöl rein dargestellten toxisch, entzündlich und cocarcinogen hochaktiven Wirkstoffe A 1 und B 1 bis B 7 sind Fettsäure-diester des polyfunktionellen Diterpens Phorbol, für das die Struktur (1) vorgeschlagen wurde [1]. Von den drei veresterbaren Hydroxylgruppen des Phorbols ist in den isolierten Wirkstoffen die primäre an C-20 frei; die sekundäre an C-5 und die tertiäre an C-8 tragen einen kurz- und einen langkettigen Fettsäurerest [1]. Danach sind zwei Reihen von Isomeren möglich.



- | | |
|---|---|
| (1), R = R ¹ = H | (5), R = Myristoyl, R ¹ = Acetyl |
| (2), R = H, R ¹ = Acetyl; an C-20 acetyliert | (6), R = Acetyl, R ¹ = Decanoyl |
| (3), R = Decanoyl, R ¹ = Acetyl | (7), R = Acetyl, R ¹ = Decanoyl |
| (4), R = Lauroyl, R ¹ = Acetyl | (8), R = Acetyl, R ¹ = Lauroyl |
| | (9), R = Acetyl, R ¹ = Myristoyl |

Zur Synthese der 8-O-Acetyl-5-O-acylphorbole wurde aus Phorbol durch partielle Acetylierung mit Acetanhydrid Phorbol-8,20-diacetat (2) dargestellt: Fp = 181–182 °C; $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$ (0,5 % in Dioxan); $\lambda_{\max} = 203, 233, 335 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 12000, 5200, 70$ (in Äthanol).

Rf [a]	$[\alpha]_D$	$\tilde{\nu}_{CO}$ [cm ⁻¹]	NABS-Ester Fp [°C]	EE [c] [μg/Ohr]
(3)	0,30	60 °	1710	88–90 [b]
(7)	0,37	47 °	1738; 1706	147–149
(4)	0,32	53 °	1710	85–87 [b]
(8)	0,40	48 °	1738; 1704	147–149
(5)	0,33	47 °	1710	85–87
(9)	0,41	44 °	1738; 1704	146–148

[a] Auf Kieselgel HF₂₅₄ (Merck, Darmstadt). Lösungsmittel: CH₂Cl₂/Aceton (3:1), Kammersättigung.

[b] Carminrote Modifikation.

[c] Entzündungseinheit nach [2].

Dieses Diacetat kann mit langkettigen Acylchloriden in die 5,8,20-Triester übergeführt werden. Freisetzung der primären Hydroxylgruppe durch säurekatalysierte, partielle Umesterung führt zum 8-O-Acetylphorbol-5-caprinat (3), -5-laurinat (4) und -5-myristat (5). Die dünnenschichtchromatographisch einheitlichen Verbindungen sind farblose, nicht kristallisierende Harze, deren Rf-Werte, UV-, IR- und NMR-Spektren sich praktisch nicht unterscheiden; sie können als kristalline 4'-Nitroazobenzol-4-carbonsäureester [NABS-Ester] charakterisiert werden.

Zur Darstellung von 5-O-Acetyl-8-O-acylphorolen wird aus Phorboltriacetat durch basenkatalysierte, partielle Umesterung das harzartige 5-O-Acetylphorol (6) dargestellt:

$[\alpha]_D^{25} = +128^\circ$ (ca. 2,5 % in Dioxan); $\lambda_{\max} = 231 \text{ u. } 333 \text{ m}\mu$, $\epsilon_{\max} = 5000 \text{ u. } 70$ (in CH₃OH). Es lässt sich mit langkettigen Acylchloriden in Triester überführen, aus denen die primäre Hydroxylgruppe durch säurekatalysierte, partielle Umesterung freigesetzt werden kann. 5-O-Acetylphorol-8, caprinat (7), -8-laurinat (8) und -8-myristat (9) werden als dünnenschichtchromatographisch einheitliche, farblose, nicht kristallisierende Harze erhalten, deren Rf- und $[\alpha]_D$ -Werte, UV-, IR- und NMR-Spektren sich praktisch nicht unterscheiden. Gleches gilt für die Schmelzpunkte der NABS-Ester, die untereinander keine Depression geben.

Drei der synthetisierten Phorbolester sind identisch mit Wirkstoffen aus Crotonöl: B 4 [3] ist identisch mit 5-O-Acetylphorol-8-caprinat (7), B 7 [3] mit 5-O-Acetylphorol-8-laurinat (8) und A 1 [4] mit 8-O-Acetylphorol-5-myristat (5). Im Crotonöl sind also Vertreter beider Reihen enthalten und biologisch aktiv.

Die Partialsynthese von (5) wurde bereits früher beschrieben [5] und inzwischen bestätigt [6].

Eingegangen am 10. September 1965 [Z 66]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

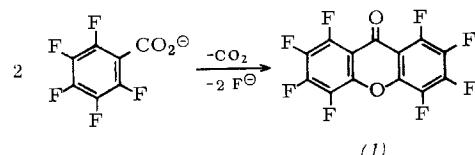
- [1] E. Hecker, H. Kubinyi, Ch. v. Szczepanski, E. Härtle u. H. Bresch, Tetrahedron Letters 1965, 1837. Dort weitere Literatur.
- [2] E. Hecker, Z. Krebsforsch. 65, 325 (1963).
- [3] E. Clarke u. E. Hecker, Naturwissenschaften 52, 446 (1965); Z. Krebsforsch. 67, 192 (1965).
- [4] E. Hecker, H. Bresch u. Ch. v. Szczepanski, Angew. Chem. 76, 225 (1964), Angew. Chem. internat. Edit. 3, 227 (1964); E. Hecker u. H. Bresch, Z. Naturforsch. 20b, 216 (1965).
- [5] H. Kubinyi, Dissertation, Universität München, 1964.
- [6] E. R. Arroyo u. J. Holcomb, Chem. and Ind. 1965, 355; M. Helpern u. B. L. van Duuren, Chem. and Ind. 1965, 943.

Pyrolyse der Pentafluorbenzoate des Natriums und Siliciums [1]

Von Dr. P. Sartori und Dipl.-Chem. M. Weidenbruch

Institut für Anorganische Chemie und Elektrochemie
der Technischen Hochschule Aachen

Die Pyrolyse von Natriumpentafluorbenzoat führt bei 275 °C unter CO₂-Abspaltung zur Bildung eines hellbraunen Pulvers, aus dem durch Sublimation bei 110 °C/10⁻³ Torr und Umkristallisieren des Sublates aus Benzol weiße Kristallnadeln der Zusammensetzung C₁₃F₈O₂ (1), Fp = 250 °C, in einer Ausbeute von 35 % isoliert werden können. Die Substanz weist IR-Absorptionen bei 1670 ($\tilde{\nu}_{C=O}$), 1645, 1620, 1510 und 1480 cm⁻¹ (fluorierter aromatischer Ring) auf.



Chemisches Verhalten und Massenspektrum^[2] (Gesamtmasse 339, 97380 neben den Fragmenten 320, 97982; 311, 98376; 292, 98926) sprechen für die Struktur eines Octafluorxanthons. Chemisch verhält sich (1) weitgehend analog dem Xanthon. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine gelbe, grün fluoreszierende Lösung, die im ultravioletten und sichtbaren Bereich Absorptionsbanden bei 2630, 3420 und 4200 Å zeigt. Lage und Struktur der Absorptionsbanden entsprechen dem Spektrum des Xanthons. Beim Verdünnen mit Wasser wird (1) sowohl aus konz. H₂SO₄ wie auch aus 70-proz.

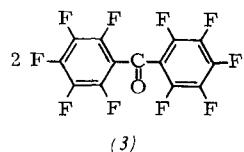
HClO_4 unzersetzt zurückgewonnen. Die für γ -Pyrone charakteristische Basizität der Carbonylgruppe äußert sich durch die in wasserfreiem Benzol leicht erfolgende Bildung eines intensiv gelben Adduktes mit AlBr_3 , das als $\text{C}_{13}\text{F}_8\text{O}_2\text{AlBr}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ auskristallisiert.

Silicium-tetrakis(pentafluorbenzoat) (2), $\text{Fp} = 200^\circ\text{C}$, $\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1755\text{ cm}^{-1}$, ist durch 24-stündige Reaktion von Siliciumtetrachlorid mit Pentafluorbenzoësäure in sied. wasserfreiem Benzol in praktisch quantitativer Ausbeute erhältlich; Umkristallisation aus wasserfreiem Benzol. Beim Erhitzen



(2)

+



auf 290°C zersetzt es sich langsam zum Decafluorbenzophenon (3), $\text{C}_{13}\text{F}_{10}\text{O}$, $\text{Fp} = 94^\circ\text{C}$, $\tilde{\nu}_{\text{C=O}} = 1720\text{ cm}^{-1}$; weitere Banden bei 1650 , 1535 , 1510 cm^{-1} (fluorierter aromatischer Ring). Die Ausbeute an reinem (3) beträgt 80% . Bisher war diese Verbindung nur in geringer Ausbeute durch Chromsäureoxydation von Bis(pentafluorophenyl)-methanol^[3] zugänglich.

Eingegangen am 30. August 1965 [Z 69]

[1] 2. Mitteilung über Reaktionen von Metallhalogeniden mit Perfluormonocarbonsäuren. — (1. Mitteilung: P. Sartori u. M. Weidenbruch, Angew. Chem. 76, 376 (1964); Angew. Chem. internat. Edit. 3, 376 (1964)).

[2] Für die Aufnahme des Massenspektrums danken wir Dr. Jonas, Dr. Meise und Dr. Waltz von den Farbenfabriken Bayer.

[3] J. C. Tatlow, Brit. Pat. 923115 (1963); Chem. Abstr. 59, 9902 g (1963).

Synthese eines 1,4-Diazafulvens

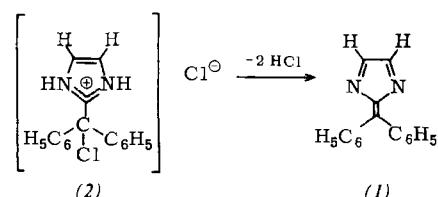
Von Dr. W. Rohr und Prof. Dr. H. A. Staab

Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg

Die Abhängigkeit des „aromatischen“ Charakters der Fulvene von der Elektronen-Donator-Wirkung der Substituenten am C-6 des Fulven-Systems wurde eingehend untersucht^[1]. Dagegen ist bisher wenig darüber bekannt, wie sich eine Beeinflussung der Ladungsverteilung im Fünfring auf das Bindungssystem der Fulvene auswirkt. Besonderes Interesse beanspruchen in diesem Zusammenhang die Azafulvene.

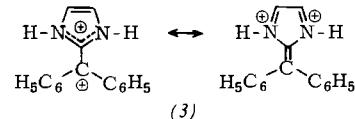
Als ersten Vertreter der Diazafulvene haben wir 6,6-Diphenyl-1,4-diazafulven (1)^[2] aus 2-(Diphenylchloromethyl)-imidazolium-chlorid (2) durch HCl-Abspaltung mit Triäthylamin in Tetrahydrofuran in 65- bis 70-proz. Ausbeute synthetisiert. Nach Abfiltrieren von Triäthylammoniumchlorid erhält man (1) durch Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren aus THF. Die Verbindung (2) entstand aus 2-(Diphenylhydroxymethyl)-imidazol ($\text{Fp} 189$ – 190°C ; aus 2-Benzoylimidazol mit Phenylmagnesiumbromid, 75 bis 80-proz. Ausbeute) mit überschüssigem Thionylchlorid.

(1) bildet gelbe Kristalle, $\text{Fp} = 150$ – 152°C (Zers.). Das Molgewicht wurde massenspektrometrisch zu 232 ermit-



telt. Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (Tetramethylsilan als interner Standard) zeigt für die beiden Fünfring-Protonen ein scharfes Singulett der Intensität 2 bei $\tau = 1,72$ sowie für die Protonen der beiden Phenylreste ein Multiplett der Intensität 10 um $\tau = 2,52$.

Die intensivste UV-Bande von (1) ($\lambda_{\text{max}} = 361\text{ m}\mu$, $\epsilon = 18700$, in Cyclohexan) liegt deutlich längerwellig als die entsprechende Absorption des 6,6-Diphenylfulvens^[3]. Diese Bande ist in Acetonitril unter leichter Extinktionsabnahme hypsochrom verschoben ($\lambda_{\text{max}} = 356\text{ m}\mu$, $\epsilon = 17400$). Ein zweites Absorptionsmaximum liegt bei $241\text{ m}\mu$ ($\epsilon = 9000$, in Cyclohexan). In konz. H_2SO_4 gibt (1) das gleiche Spektrum wie eine Lösung von 2-(Diphenylhydroxymethyl)-imidazol in konz. H_2SO_4 ($\lambda_{\text{max}} = 438\text{ m}\mu$, $\epsilon = 36300$). Wir nehmen an, daß in diesen Lösungen das mesomere Dikation (3) vorliegt.



Mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran/Äthanol (5:1) gab (1) in 75-proz. Ausbeute eine Verbindung des Schmelzpunkts 233°C , die mit dem kürzlich^[4] dargestellten 2-(Diphenylmethyl)-imidazol identisch ist. Durch zweistündigiges Kochen von (1) in Tetrahydrofuran/Wasser (2:1) wurde in 72-proz. Ausbeute 2-(Diphenylhydroxymethyl)-imidazol erhalten. Zusatz der berechneten Menge einer ätherischen HCl -Lösung zu einer Lösung von (1) in Tetrahydrofuran lieferte in praktisch quantitativer Ausbeute die Ausgangsverbindung (2) zurück.

Eingegangen am 27. September 1965 [Z 68]

[1] Vgl. z. B. K. Hafner, K. H. Häfner, C. König, M. Kreuder, G. Ploss, G. Schulz, E. Sturm u. K. H. Vöpel, Angew. Chem. 75, 35 (1963); Angew. Chem. internat. Edit. 2, 123 (1963), dort weitere Literaturangaben.

[2] Bei der Bezeichnung des Fulven-Systems schließen wir uns dem Vorschlag der Chem. Abstr. an.

[3] E. D. Bergmann u. Y. Hirshberg, Bull. Soc. chim. France 17, 1091 (1950).

[4] H. A. Staab u. K. Wendel, Liebigs Ann. Chem., im Druck.

Synthese von [1,2,3]Triazolo[1,5-a]chinoxalinium- und [1,2,3]Triazolo[5,1-c][1,2,4]benzotriazinium-Salzen [1]

Von Dr. A. Messmer und Dipl.-Chem. O. Szimán

Zentralforschungsinstitut für Chemie der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (Ungarn)

Durch eine Verallgemeinerung der Darstellungsmethode für pyridin-kondensierte Triazolium-^[2] und Tetrazolium-Salze^[3] wird 3-Methylchinoxal-2-yl-methylketon-phenylhydrazone (1a)^[4] durch vier Mol N-Bromsuccinimid in Essigester bei Raumtemperatur in das 1-Phenyl-3,4-dimethyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]chinoxaliniumbromid (2a) umgewandelt. Aus der Lösung fällt zunächst ein Komplex ($\text{Fp} = 128^\circ\text{C}$) aus, der (2a) und N-Bromsuccinimid im Verhältnis 1:1 enthält. Aus diesem Komplex wird (2a) durch Lösen in Nitro-methan und Fällen mit Äther isoliert.

In gleicher Weise erhält man (2b) aus dem p-Methoxyphenylhydrazon (1b), $\text{Fp} = 186^\circ\text{C}$.

Die Verbindungen (2) sind wasserlöslich und bilden mit 90–95 % Ausbeute die vorzüglich kristallisierenden Tetrafluoroborate und Perchlorate.

Die Struktur der Verbindungen (2) entspricht der Elementaranalyse und dem IR-Spektrum (keine NH-Bande). Mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ in alkalischer Lösung erhält man aus (2) die Hydrazone (1) mit 70 % Ausbeute zurück.